

SUR QUELQUES EUPHORBIACÉES TOXIQUES AFRICAINES

par M^{lle} A. M. TESSIER (*), A. BOUQUET (**), et R. R. PARIS (*) (***)

RÉSUMÉ

A partir d'écorces de 3 Euphorbiacées toxiques africaines : *Maprounea africana*, *Maprounea membranacea* et *Spondianthus preussii*, ont été isolées de très faibles quantités de substances, identifiées par leurs données spectrales et chromatographiques à des triterpènes tétracycliques très oxygénés de la série des Cucurbitacines. Ces substances sont très toxiques pour la Souris et douées de cytotoxicité.

Quelques essais effectués sur d'autres Euphorbiacées africaines : *Antidesma ripicola*, *Cleistanthus ripicola*, *Discoglypemma coloneura*, *Drypetes gossweileri*, *Erythrococca chevalieri*, *Mareya micrantha* et *Sapium cornutum*, étudiées en chromatographie, montrent que la plupart renferment des substances toxiques analogues.

SUMMARY

From the barks of three toxic african Euphorbiaceae : *Maprounea africana*, *Maprounea membranacea* et *Spondianthus preussii*, very small amounts of substances were isolated and identified as tetracyclic terpenes of cucurbitacines series by chromatographic and spectral studies. These substances are very toxic to mice and also possess cytotoxic action.

Some tests were carried out on seven other african species : *Antidesma ripicola*, *Cleistanthus ripicola*, *Discoglypemma coloneura*, *Drypetes gossweileri*, *Erythrococca chevalieri*, *Mareya micrantha* and *Sapium cornutum* : the chromatographic study shows that most of them contain similar components.

Au cours d'une étude sur des Euphorbiacées toxiques subtropicales africaines, nous avons été amenés à identifier les principes toxiques, qui sont des terpènes tétracycliques du groupe des cucurbitacines. Nous rapportons ici les recherches effectuées avec deux espèces de *Maprounea* et un *Spondianthus* provenant des centres ORSTOM du Congo Brazzaville et de Côte-d'Ivoire (on trouvera des détails complémentaires dans la Thèse de l'un d'entre nous), ainsi que divers essais réalisés avec d'autres Euphorbiacées d'Afrique occidentale également envoyées par l'ORSTOM.

A partir des écorces de racine du *Maprounea membranacea* Pax et K. Hoffm., des écorces de tronc du *Maprounea africana* Muell. Arg. et du *Spondianthus preussii* Engl. ont été extraites de très faibles quantités de triterpènes du groupe des cucurbitacines [20], [23], [24].

L'extraction de ces principes actifs a été réalisée en se guidant par de

(*) Laboratoire de Matière médicale, Faculté de Pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris

(**) Centre ORSTOM B. P. 181 Brazzaville, République du Congo

(***) Manuscrit reçu le 17 juin 1975.

19 3 JAN. 1976
O. R. S. T. O. M.

Collection de Référence

no 7970 Bot.

nombreux essais de toxicité chez la souris. Les premiers essais, réalisés sur les écorces, ont permis de déterminer les DL 50 et DL 100.

Maprounea africana, écorces de tronc : DL 50 1,94 g/kg, DL 100 2,31 g/kg.

Maprounea membranacea, écorces de racine : DL 50 5,5 g/kg.

Spondianthus preussii, écorces de tronc : DL 50 9,5 g/kg.

La toxicité se manifeste d'abord, chez l'animal, par une action laxative ; dans quelques cas se produisent des phénomènes de paralysie du train postérieur. La mort intervient dans les 24 h à 48 h.

D'autre part, une étude de l'activité des différents extraits, obtenus par la méthode des solvants successifs au Soxhlet, a montré que seuls les extraits chloroformique, à l'acétate d'éthyle, acétonique et alcoolique sont toxiques, ces deux derniers étant les plus actifs. En fonction de ces résultats, on a procédé à un dégraissage prolongé des écorces à l'éther de pétrole et à l'éther, puis à l'épuisement par l'acétone.

L'extrait acétonique brut a été purifié ; par concentration, un précipité non toxique se forme. La liqueur surnageante évaporée fournit, soit l'extrait final sur lequel sera réalisé l'isolement des substances toxiques (*Maprounea africana* et *Maprounea membranacea*), soit un extrait à nouveau purifié par reprise à l'alcool à 80°, ce qui permet de séparer une nouvelle fraction insoluble constituée de triterpènes non toxiques (*Spondianthus preussii*).

La toxicité des différents extraits purifiés ainsi obtenus est vérifiée pour des doses allant de 0,20 g d'extrait par kg de souris à 0,50 g/kg.

Diverses méthodes de fractionnement sont alors réalisées (*) démontrant la supériorité du Silicagel comme support de chromatographie couche mince. Des essais de préparative (dépôts de 50 mg d'extrait acétonique par plaque de 0,5 mm d'épaisseur) avec différents solvants de polarité croissante, ont permis de mettre en évidence diverses bandes correspondant à des produits toxiques, à des Rf bien définis avec le solvant $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ 65 : 25 : 3 v/v.

En conséquence, des fractionnements sur colonne de silice (70-325 mesh ASTM) ont été réalisés, l'élution s'effectuant par le CHCl_3 pur, puis additionné de volumes croissants de méthanol. Les fractions toxiques (toxicité pour des doses exprimées en g de substance/kg de souris allant de 0,05 à 0,10 g/kg), situées dans les débuts de l'élution pour un éluant constitué de CHCl_3 avec une faible proportion de CH_3OH (99 : 1 v/v), ont été isolées.

L'étude en CCM, avec un indicateur de fluorescence (Kieselgel GF 254 ; éluant : CHCl_3 , CH_3OH , H_2O 65 : 25 : 3 v/v) met en évidence une ou plusieurs taches apparaissant en brun sur le fond jaune fluorescent à 254 nm.

Ces taches sont révélées par les révélateurs des dérivés stéroïdiques et triterpéniques : vanilline H_3PO_4 ; réactif de CARR et PRICE au SbCl_3 .

Les différents constituants des fractions actives présentaient plusieurs taches en CCM, ils ont été séparés sur préparative de silice avec le mélange $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ 65 : 25 : 3 v/v.

(*) Pour les détails de technique, consulter [20], [23], [24].

Ont été ainsi isolées, en quantité très faible, des substances réagissant avec les réactifs des dérivés stéroïdiques et triterpéniques, et dont la toxicité a été vérifiée chez la souris pour des doses de 0,20 mg/20 g par voie intrapéritonéale.

On retrouve un effet purgatif plus ou moins prononcé, observé dans l'étude de la teinture et de l'extrait acétonique.

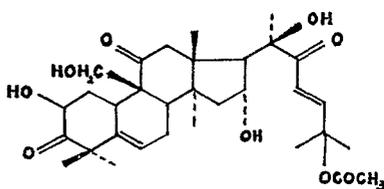
On note d'autres symptômes : les animaux présentent une alternance d'inspirations profondes et de périodes de respiration superficielle. La mort survient dans les 12 à 24 h. A l'autopsie, il y a congestion des intestins et des reins et les poumons sont œdématisés.

L'emploi de divers réactifs (FeCl_3 , bleu de tétrazolium, dinitro-2-4 phénylhydrazine), de la CCM avec différents types de solvants, des spectres UV, IR, de masse a permis de penser qu'il s'agissait de substances du groupe des Cucurbitacines.

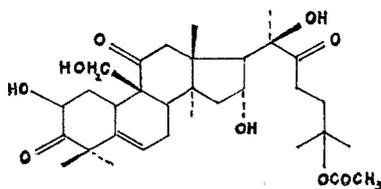
Dans les écorces de tronc du *Maprounea africana* a été mise en évidence une substance identique à la cucurbitacine A (UV λ_{max} 229-290 nm ; IR bandes à 3.400, 2.950, 2.875, 1.720, 1.695, 1.620, 1.450, 1.390, 1.382, 1.370, 1.280, 1.170, 1.125, 1.100, 1.080 cm^{-1} ; S. M. m/e 574 (M^+), 514 (M-60), 111 ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}$), 96 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}$), 60 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$), 43, 41, 28 ; précipité bleu avec le bleu de tétrazolium (série α cétol)).

Dans les écorces de racine du *Maprounea membranacea* a été isolée la *maprounéone* [20] qui semble un mélange de cucurbitacine A (UV : 229 nm ; IR 1.690, 1.620 cm^{-1} ; S. M. m/e 111, 96), et de dihydrocucurbitacine A (S. M. : m/e 113, 576 (M^+)).

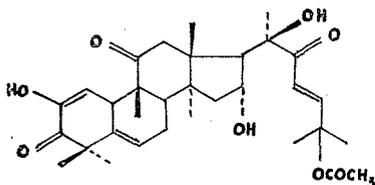
Dans les écorces de tronc du *Spondianthus preussii* ont été extraites des substances analogues à la cucurbitacine L et à la cucurbitacine E. Cucurbitacine L (UV : 268 nm $\text{OH}^- \rightarrow$ 312 nm ; IR : 3.450, 2.970, 1.690, 1.660, 1.450, 1.410, 1.380, 1.365, 1.210, 1.170, 1.080 — coloration bleue avec FeCl_3 (série diosphénol)). Cucurbitacine E (UV : 320 épault, 268, 238 nm).



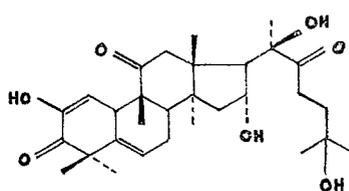
Cucurbitacine A



dihydro 23-24 Cucurbitacine A



Cucurbitacine E



Cucurbitacine L

Différents types d'essais d'activité cytotoxique ont été réalisés sur les extraits acétoniques ou sur les substances toxiques isolées : essais sur cellules Hela, test *Allium* [24], test *Lepidium* [24].

Essai sur cellules Hela (*): la durée du traitement des cellules est de 3 jours. L'effet des extraits acétoniques du *Maprounea membranacea* et du *Spondianthus preussii* est étudié à différentes concentrations. Il y a mort des cellules à partir d'une concentration de la solution en extrait acétonique de 0,1 mg/ml.

Essai du test Allium (*): La durée des expériences est de 8 jours avec des solutions saturées en extraits acétoniques du *Maprounea membranacea* et du *Spondianthus preussii* et à une concentration de 0,5 mg/ml, les extraits étant alors en suspension par addition de méthylcellulose. On observe une activité mitodépressive passagère dans le cas des solutions saturées.

Essai du test Lepidium : Ce biotest utilisant les méristèmes radiculaires de *Lepidium sativum* a été réalisé sur les substances isolées et un extrait d'*Elaeterium*.

	Concentration	Inhibition de germination
Substance toxique du <i>Maprounea africana</i> (Cucurbitacine A).....	0,2 mg/ml	44 %
Maprounéone du <i>Maprounea membranacea</i>	0,2 mg/ml	39 %
Substance toxique du <i>Spondianthus preussii</i> (Cucurbitacine L.)	0,2 mg/ml	47,8 %
<i>Elaeterium</i> (<i>Ecballium elaterium</i> A. Rich.) (Cucurbitacées)	0,2 mg/ml	0 %
	0,8 —	22,4 %
	1,2 —	42 %
	1,4 —	51 %
	10 —	52 %

Lors de ces essais, nous nous sommes heurtés à la faible solubilité dans l'eau des substances toxiques. La suspension au moyen de méthylcellulose ne permet pas de répartir toujours de façon homogène la substance à analyser dans la solution.

On a essayé d'augmenter la solubilité des substances toxiques par l'alcool (0,5 ml pour 3 mg de substance).

A cette dose, l'effet de l'alcool sur la germination est faible : 4 % d'inhibition.

D'après les résultats, il semble bien que les substances isolées aient des activités cytotoxiques plus ou moins prononcées. La faible quantité des substances isolées n'a pas permis de faire varier la concentration qui a été choisie assez arbitrairement.

(*) Réalisé dans le Laboratoire du Professeur G. DEYSSON que nous remercions vivement.

De l'ensemble de ces résultats, on peut admettre qu'il existe dans les extraits acétoniques des produits cytotoxiques (test *Hela*), dont l'activité mitodépressive n'est que faible et temporaire (test *Allium*). Les cucurbitacines isolées seraient les responsables de cette cytotoxicité (test *Lepidium*), mais l'activité mitodépressive est faible (test *Allium* sur la maprounée) [24].

La toxicité de 6 autres espèces d'Euphorbiacées provenant des missions ORSTOM en Côte-d'Ivoire et surtout au Congo Brazzaville a été étudiée.

Les résultats ont été portés dans un tableau (nombre de morts sur des lots de 5 souris pour des doses allant de 1,25 g à 20 g/kg).

Euphorbiacées	Provenance	Organes	Doses injectées par voie intrapéritonéale (en g/kg)				
			1,25	2,5	5	10	20
<i>Antidesma ripicola</i> J. Léonard.....	Congo Brazzaville	écorces de tige	—	—	0/5	3/5	5/5
<i>Cleistanthus ripicola</i> J. Léonard.....	Congo Brazzaville	écorces de tige	—	—	0/5	0/5	2/5
<i>Discoglyprena coloneura</i> Prain.....	Côte-d'Ivoire	écorces de tronc	—	—	0/5	4/5	5/5
<i>Drypetes gosseweileri</i> S. Moore.....	Congo Brazzaville	écorces de tige	—	—	3/5	5/5	5/5
<i>Erythrococca chevalieri</i> Prain.....	Congo Brazzaville	écorces de racine	—	—	0/5	0/5	0/5
<i>Mareya micrantha</i> (*) Muell. Arg.	Côte-d'Ivoire	écorces de racine	—	0/5	3/5	5/5	
		écorces de tige	—	0/5	2/5	5/5	
		feuilles	—	0/5	3/5	5/5	
<i>Sapium cornutum</i> Pax	Congo Brazzaville	écorces de racine	DL 50 : 2,45		DL 100 : 3,40		
		écorces de tige		2,50		3,80	
		feuilles		2,85		3,50	

* Espèce déjà étudiée au laboratoire en 1966 (PARIS et coll.) [19].

Trois Euphorbiacées sont très toxiques : *Sapium cornutum* Pax, *Mareya micrantha* Muell. Arg. et *Drypetes gosseweileri* S. Moore. L'*Erythrococca chevalieri* Prain ne s'est pas révélé toxique.

Dans tous les cas de toxicité, il s'agissait principalement d'une activité purgative avec mort en 24 à 48 h. A l'autopsie, les intestins étaient congestionnés.

En fonction de ces résultats, ont été réalisés sur les échantillons à notre disposition, dont la quantité le permettait, des dégraissages à l'éther de pétrole suivis d'extraction par l'acétone.

Dans tous les cas, les extraits à l'éther de pétrole étaient inactifs, par contre les extraits acétoniques toxiques.

Une étude en chromatographie préparative de silice avec comme éluant : $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ 65 : 25 : 3 v/v, d'Elaterium, et des extraits acétoniques de Bryone (*Bryonia dioica* Jacq.), Coloquinte (*Citrullus colocynthis* Schrad.), *Antidesma ripicola* J. Léonard, *Cleistanthus ripicola* J. Léonard, *Discoglyprena coloneura* (Pax) Prain, *Drypetes gossweileri* S. Moore, *Mareya micrantha* Muell. Arg., *Sapium cornutum* Pax ont permis de mettre en évidence, par les révélateurs habituels, à des Rf compris entre 0,70 et 0,80, des composés terpéniques (fig. 1), entraînant, soit la mort dans le cas des Cucurbitacées et du *Sapium cornutum*, soit une forte action purgative pour les autres Euphorbiacées pour des doses de 0,25 g d'extrait par kg de souris.

Ces composés terpéniques, par la similitude des Rf avec les cucurbitacines et d'après leur toxicité pourraient appartenir à ce même groupe de triterpènes tétracycliques.

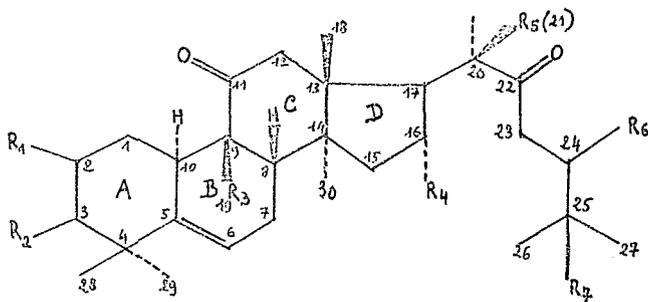
Il nous paraît utile de rappeler que les cucurbitacines forment un ensemble très particulier dans la famille des triterpènes tétracycliques.

PLANTES	CUCURBITACINES (Rf)						SOLVANTS	
	K	D	J	L	B	E		
CUCURBITACEES							I	
BRYONIA DIOICA (rac.)	0,16 0,18		0,22 0,25	0,30 0,38	0,44 0,46	0,60 0,60	III	
ECBALLIUM ELATERIUM * Elaterium*		0,18			"	"	I, III	
CITRULLUS COLOCYNTHIS (Fr.)		0,18			"	"	I, III	
EUPHORBIACEES								
ANTIDESMA RIPICOLA (ec.t.)				0,30 à		0,65	I, III	
CLEISTANTHUS RIPICOLA (ec.t.)	0,10 0,10	0,16 0,18				0,82 0,80	I II	
DISCOGLYPREMA COLONEURA (ec.t.)				0,40 à		0,70	I, III	
DRYPETES GOSSWEILERI (ec.t.)						0,60	I, III	
MAREYA MICRANTHA (écort.)		0,16 0,18				0,60 0,60	I II	
SAPIUM CORNUTUM - écorces - f.	0,10 à		0,30	0,40 à		0,60	I, III	
		0,16 0,18			0,44 0,46		I II	
REVELEATEURS	SbCl ₅ Vanilline H ₂ PO ₄	BV BV	Br BV	BV BV	BJ J	BV V	BV V BV	R Er

TABLEAU I

Chromatographie sur couche mince de silice d'extraits de Cucurbitacées et d'Euphorbiacées (Kieselgel G : Solvants I : Acétate d'éthyle-Cyclohexane-Méthylisobutylcétone 10 : 9 : 2 v/v-III : N Butanol-Acétate d'éthyle-Eau 9 : 1 : 10 v/v : dépôts correspondant à 0,50 g de plante).

BJ : jaune brun ; Br : brun ; J : jaune ; R : rouge ; V : violet.



Classification en fonction du Cycle A	CUCURBITACINES	Cycle A		Cycle B et C	Cycle D	Ché
		Hydrox. (1-2)	Substituants R ₁ R ₂	Substituant R ₃	Substituant R ₄	R ₅ (21)
α cétol	A					
	B	-.OH	=O	CH ₂ OH	OH	OH =C
	Dihydro-23-24 Cucurbitacine B	..OH	=O	CH ₃	OH	OH =C
	Iso Cucurbitacine B	=O	-.OH	CH ₃	OH	OH =C
	D	..OH	=O	CH ₃	OH	OH =O
	Datiscoside	OH	=O	CH ₃		OH =O
	Desoxo-22 Cucurbitacine D	..OH	=O	CH ₃	OH	OH
	Desoxo-22 isocucurbitacine D	=O	..OH	CH ₃	OH	OH
	G	..OH	=O	CH ₃	OH	OH =O
	H	..OH	=O	CH ₃	OH	OH =O
Tetrahydrocucurbitacine I	=O	OH	CH ₃	OH	OH =O	
Fabaceine	OH	=O	CH ₃	OAc	OH =O	
Dihydro-32 Cucurbitacine J	..OH	=O	CH ₃	OH	OH =O	
Dihydro-42 Cucurbitacine K	-.OH	=O	CH ₃	OH	OH =O	
diosthérol	E	C=C	-.OH =O	CH ₃	OH	OH =O
	Elaeocerinide	C=C	..OH =O	CH ₃	OH	OH =O
	I	C=C	-.OH =O	CH ₃	OH	OH =O
	J	C=C	..OH =O	CH ₃	OH	OH =O
	K	C=C	-.OH =O	CH ₃	OH	OH =O
	L	C=C	..OH =O	CH ₃	OH	OH =O
Datisescine	C=C	OH =O	CH ₃	OH	OAc =O	
2-3-diol	C		H -.OH	CH ₂ OH	OH	OH =O
	F		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O
	Hydro-23-24 Cucurbitacine P		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O
	O		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O
	P		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O
	Q		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O
G ₂ (X)		..OH ..OH	CH ₃	OH	OH =O	

Tableau II. Les Cucurbitacines : Constitution ; Répartition dans le règne végétal (les chiffres correspondent au nombre d'espèces où ces substances ont été caractérisées).

Règle Latérale		Formule générale		Synonymes		CUCURBITACEES	CRUCIFERES	/ BEGONIACEES	DATISCEAE	SCROFULARIACEE	ELAEOCARPACEE	EUPHORBIACEES
2)	(23-24)	R ₆	R ₇									
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₆ O ₉		3						2
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₆ O ₈ (Fabiceine II, Amarin)		50	5	1				
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₆ O ₈		1		1				
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₆ O ₈ (2 epi cucurbitacine B)								
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₄ O ₇ (Elaetericine A)		36	6	1			1	
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₄ O ₁₂		1			1			
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₆		1						
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₆		1						
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₈		19	4					
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₈		19	4				1	
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₇ (tetrahydroisoeleatericine B)		1						
C=C		OAc		C ₃₄ H ₄₈ O ₁₀								
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₈								
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₈								
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₈ O ₈ (Elaeterine)		24	16			1		1
C=C		OAc		C ₃₀ H ₅₀ O ₁₃ (β Dglucoside de l'Elaeterine)		2				1		
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₂ O ₇ (Elaetericine B)		13	16			1		
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₄ O ₈		6	9					
C-C	OH	OH		C ₃₀ H ₄₄ O ₈		6	11					
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₇		3						1
C=C		OH		C ₃₂ H ₄₄ O ₈					1			
C=C		OAc		C ₃₂ H ₅₀ O ₈		1						
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₇		1					1	
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₈ O ₇						1	1	
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₆ O ₇		1	1					
C=C		OH		C ₃₀ H ₄₈ O ₇		1	1					
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₈ O ₈		1	1					
C=C		OAc		C ₃₂ H ₄₈ O ₈		1						

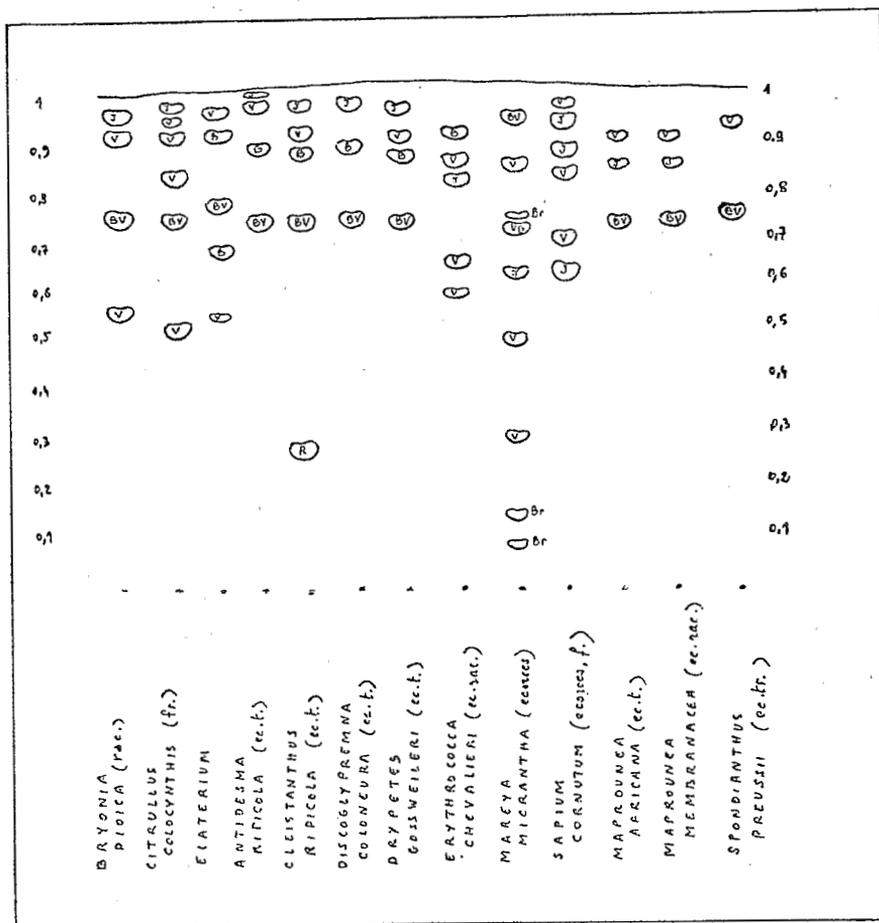
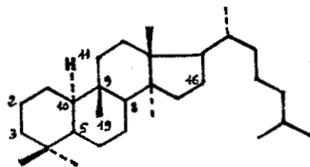


FIG. 1. — Chromatographie sur couche mince de silice d'extraits de Cucurbitacées et d'Euphorbiacées. (Kieselgel G; Solvant = $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ 65 : 25 : 3 v/v; dépôts correspondant à 0,50 g de plante; développement : 17 cm). B : bleu; Br : brun; BV : brun violacé; J : Jaune; R : rouge; V : violet.

Le squelette de base est le *cucurbitane*, isomère du lanostane, qui en diffère par la position d'un CH_3 sur le C_{10} et non sur le C_9 .



Cucurbitane
(isomère du lanostane)

Les cucurbitacines se distinguent des autres molécules du groupe des cucurbitanes par leur forte insaturation et la présence de nombreuses fonctions oxygénées.

Elles sont rencontrées à l'état libre ou sous forme de glucosides : élatérinide, datiscoside, glucosides des cucurbitacines B, D, I, L [6], [13], [15].

Le tableau II présente l'ensemble des cucurbitacines isolées avec leur structure et leur répartition dans le règne végétal.

Presque toutes les cucurbitacines connues ont été extraites de plantes de la famille des Cucurbitacées [16] et des Crucifères [9], [16].

Quelques exceptions permettent de penser qu'elles sont plus répandues. Elles ont été en effet isolées dans d'autres familles : chez les Bégoniacées [7], les Datiscacées [13], [14], les Scrofulariacées [17], et dernièrement chez les Elaeocarpacees [3]. A ces différentes familles, s'ajoute donc actuellement celle des Euphorbiacées [20], [23], [24]. Ces substances sont parmi les tri-terpénoïdes les plus toxiques connus.

Les propriétés pharmacologiques de certaines cucurbitacines ont été étudiées : toxicité, action purgative, action anthelminthique chez la Souris, activité cytotoxique et action antitumorale.

L'étude de la toxicité d'un certain nombre de cucurbitacines a permis de considérer deux groupes de substances [18]. Certaines entraînent une mort rapide chez la Souris, dans les 24 h suivant l'administration. La mort semble due à un effet sur le système nerveux central. C'est le cas de la cucurbitacine I peu laxative et de l'élatérinide fortement purgatif.

D'autres, ne provoquent la mort qu'après un délai de 3 jours. C'est le cas de la cucurbitacine E fortement laxative et du glucoside de la cucurbitacine I, peu laxatif.

Les auteurs de cette étude en déduisent que si la toxicité des cucurbitacines peut être influencée par l'activité purgative et ses retentissements sur les vitesses d'adsorption et d'élimination, elle paraît dépendre primitivement d'un autre genre d'activité, sans doute sur le système nerveux. Certains parlent d'ailleurs de symptômes rappelant l'intoxication strychnique [21].

Il résulte des investigations réalisées sur plusieurs cucurbitacines que : la double liaison en 1—2 du cycle A n'est pas déterminante dans l'action purgative et la toxicité. Par contre le groupement acétyl sur la chaîne latérale en 25 favorise l'action purgative mais diminue la toxicité. Quant à la double liaison en 23—24 de cette même chaîne elle augmente notablement à la fois l'activité toxique et l'action purgative.

L'activité anthelminthique (1), étudiée *in vivo* sur la souris, semble, pour sa part, aller de pair avec l'action laxative.

Au sujet de l'activité cytotoxique utilisée comme l'un des moyens de détection des cucurbitacines [10], [12], il s'agirait d'un effet sur la respiration des cellules tumorales et sur la perméabilité cellulaire [22]. L'étude *in vitro* de la cytotoxicité d'un certain nombre de cucurbitacines (activité sur les cellules de lignée Hela, et provenant du carcinome humain KB du nasopharynx), a conduit à des résultats intéressants [11], [12]. On peut admettre

qu'il existe des cucurbitacines à activité cytotoxique prononcée (cucurbitacines B, D, E, I) ; d'autres à cytotoxicité faible (L, ThI, J, K).

D'autre part, une étude de l'activité antitumorale *in vivo* (sarcome 180 et tumeur ascite d'Ehrlich de la souris), met en évidence que l'activité antitumorale élevée va de pair avec une action cytotoxique importante. Les cucurbitacines B, D, I, les plus actives au point de vue cytotoxicité, sont également les plus toxiques contre les tumeurs nommées ci-dessus. Par contre les cucurbitacines faiblement cytotoxiques sont peu antitumorales : une seule exception, la cucurbitacine E, fortement cytotoxique mais peu antitumorale. Cela suggère, que non seulement l'activité cytotoxique, mais aussi l'activité antitumorale *in vivo*, dépendent de l'existence de la double liaison en 23—24 dans la chaîne latérale de ces composés.

D'autre part, certaines cucurbitacines (O, P, Q, datiscoside), seraient actives sur certain type de leucémie de la souris : la leucémie à lymphocytes P 388, et contre le carcinome intramusculaire WM 256 du rat [12]. Il s'agit là de résultats encourageants, mais l'emploi *in vivo* de ces substances comme agent antitumoral reste de manipulation difficile étant donné leur haute toxicité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALBERT (O.), DJETCHA (T.), LAGRANGE (E.), AUROUSSEAU (H.), FORGACS (P.), PROVOST (J.) et TIBERGHIE (R.). — *Chim. Thér.*, 1970, 3, p. 205-210.
- [2] ATTA-UR-RAHMAN, VIQAR UDDIN AHMED, MOHAMMED ATAULLAH KHAN, FATIMA ZEHRRA. — *Phytochem.*, 1973, 12, p. 2741-2743.
- [3] BITTNER (M.), POYSER (K. A.), POYSER (J. P.), SILVA (M.), WELDT (E.) et SAMMES (P. G.). — *Phytochem.*, 1973, 12, p. 1427-1431.
- [4] BREDEBERG (J. B.) et MELIN (R. G.). — *Acta. Chem. Scand.*, 1962, 16, p. 1802.
- [5] CURTIS (P. J.) et MEADE (P. M.). — *Phytochem.*, 1971, 10, p. 3081-3083.
- [6] DARWISH-SAYED (M.), BALBAA (S. J.) et AEFIFI (M. S.). — *Planta Med.*, 1974, 26, p. 293-298.
- [7] DOSKOTCH (R. W.), MALIK (M. Y.) et BEAL (J. L.). — *Lloydia*, 1969, 32, p. 115-122.
- [8] ENSLIN (P. R.) et RIVETT (D. E. A.). — *Proc. Chem. Soc. (London)*, 1958, p. 305.
- [9] GMELIN (R.). — *Planta Med.*, 1966, 14, (suppl.), p. 119-127.
- [10] KONOPA (J.), ZIELINSKI (J.) et MATUSZKIEWICZ (A.). — *Arzneim. Forsch.*, 1974, 24, p. 1554-1557.
- [11] KONOPA (J.), MATUSZKIEWICZ (A.), HRABOWSKA (M.) et ONOSZKA (K.). — *Arzneim. Forsch.*, 1974, 24, p. 1741-1743.
- [12] KUPCHAN (S. M.), SMITH (R. M.), AYNEHCHI (Y.) et MARUYAMA (M.). — *J. Org. Chem.*, 1970, 35, p. 2891-2894.
- [13] KUPCHAN (S. M.), SIGEL (C. W.), GUTTMAN (L. J.), RESTIVO (R. J.) et BRYAN (R. F.). — *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, p. 1353-1354.
- [14] KUPCHAN (S. M.), TSOU (G.) et SIGEL (C. W.). — *J. Org. Chem.*, 1973, 38, p. 1420-1421.
- [15] LAVIE (D.), WILLNER (D.) et MERENLENDER (Z.). — *Phytochem.*, 1964, 3, p. 51-56.
- [16] LAVIE (D.) et GLOTTNER (E.). — *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, 1971, 29, p. 307-362.
- [17] LE MEN (J.), POTIER (P.), HUSSON (H. P.), FORGACS (P.) et TIBERGHIE (R.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1968, 26, p. 779-786.
- [18] LE MEN (J.), BUFFARD (G.), PROVOST (J.), TIBERGHIE (R.), FORGACS (P.), LAGRANGE (E.), ALBERT (O.) et AUROUSSEAU (M.). — *Chim. Thér.*, 1969, 6, p. 459-465.
- [19] PARIS (R. R.), PATAY (R.), MOURY (M^me J.) et LE NAOUR (M.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1966, 24, p. 173-176.

- [20] PARIS (R. R.) et TESSIER (A. M.). — *C. R. Ac. Sc.*, 1972, **274**, p. 321.
- [21] REHM (S.). — *Spectrum* (Pretoria), 1966, **4**, p. 423-426.
- [22] SHOHAT (B.), GITTER (S.) et LAVIE (D.). — *Cancer Chemotherapy Reports*, 1962, n° 23, p. 19-24.
- [23] TESSIER (A. M.) et PARIS (R. R.). — *Ann. Pharm. fr.*, 1974, **32**, 177-182.
- [24] TESSIER (A. M.). — Thèse Doct. Etat Pharm., 1974, Université Paris V.
- [25] TSCHESCHE (R.), BIERNROTH (G.) et SNATZKE (G.). — *Liebigs Ann. Chem.*, 1964, **674**, p. 196.
- [26] ZIELINSKI (J.) et KONOPA (J.). — *J. Chromatog.*, 1968, **26**, p. 540-542.